

ワルファリン服用者におけるビタミンK摂取量の許容範囲に関する系統的レビュー

誌名	食品衛生学雑誌
ISSN	00156426
著者	佐藤, 陽子 村田, 美由貴 千葉, 剛 梅垣, 敬三
巻/号	56巻4号
掲載ページ	p. 157-165
発行年月	2015年8月

調査・資料

ワルファリン服用者におけるビタミンK摂取量の許容範囲に関する
系統的レビュー

(平成27年3月5日受理)

佐藤 陽子¹ 村田美由貴² 千葉 剛¹ 梅垣 敬三^{1,*}

A Systematic Review of the Acceptable Intake Level of Vitamin K among Warfarin Users

Yoko SATO, Miyuki MURATA, Tsuyoshi CHIBA and Keizo UMEGAKI*

¹Information Center, National Institute of Health and Nutrition, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition: 1-23-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8636, Japan;²Pharmacy and Health Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Meiji Pharmaceutical University: 2-522-1 Noshio, Kiyose, Tokyo 204-8588, Japan; *Corresponding author

The interaction of warfarin and vitamin K is a clinically significant issue. This study investigated the acceptable intake level of vitamin K among warfarin users by means of a systematic review. We searched two databases (PubMed and "Igakuchu zasshi") for articles about adverse events arising from interaction of warfarin and vitamin K, published until October 2014. Of 1,310 citations retrieved, 16 studies met the selection criteria for examination of the upper limit, and 6 studies dealt with amounts below the limit. The intake of vitamin K in warfarin patients was acceptable in the range of 25–325 µg/day, with a maximum daily variation of 292 µg, and a value of 150 µg/day seemed optimum. When these results were applied to usual foods, except for dietary supplements or health foods, the only prohibited foods were fermented soybean (natto) and foods containing it, while green leafy vegetables could be acceptable if their intake is limited.

(Received March 5, 2015)

Key words: ワルファリン warfarin; ビタミンK vitamin K; 相互作用 interaction; 系統的レビュー systematic review

緒 言

ワルファリンは、古くから血栓塞栓症の予防・治療薬として使用されてきた医薬品であり、現在、国内では100万人以上の服用者がいると推計されている^{*1}。一方、ビタミンKは、グルタミン酸からγカルボキシグルタミン酸を生成する際のカルボキシ化に必要な栄養素で、肝臓ではビタミンK依存性凝固因子の第II（プロトロンビン）、VII、IX、X因子の生合成に寄与している¹⁾。ワルファリンは、ビタミンKエポキシドからのビタミンKの再生を抑制することによって還元型ビタミンKを枯渇させ、その抗凝固作用を発揮する。その薬効の増強は皮下、消化管、頭蓋内の出血、逆に薬効の減弱は血栓形成を引き起こし、いずれ

も致死的な症状につながる可能性がある。そのため、ワルファリン服用者にはワルファリンの薬効を一定に保つため、定期的な血液凝固能のモニタリングが行われるとともに、ワルファリンと拮抗して相互作用を起こすビタミンKの食事やサプリメントからの摂取について注意喚起が行われている^{*2}。

ビタミンKは正常な血液凝固の維持とともに、オステオカルシンの活性化を介して骨形成にも重要な役割を担っている²⁾。ちなみに、骨形成には血液凝固よりも多量のビタミンK摂取が必要とされている³⁾。日本人の食事摂取基準2015年版におけるビタミンKの基準は、正常な血液凝固を維持するのに必要な目安量として成人では150 µg/日となっている^{*3}。天然型のビタミンKには過剰症は認められないため、耐容上限量は定められていない。

* 連絡先 umegaki@nih.go.jp

¹ 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所 情報センター：〒162-8636 東京都新宿区戸山1-23-1² 明治薬科大学薬学部薬学科：〒204-8588 東京都清瀬市野塩2-522-1^{*1} エーザイ株式会社ニュースリリースNo. 11-75 <http://www.eisai.co.jp/news/news201175pdf.pdf>^{*2} エーザイ株式会社 Warfarin適正使用情報第3版 <http://www.eisai.jp/medical/products/warfarin/proper-use/>^{*3} 厚生労働省「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会」報告書 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000041824.html>

天然型のビタミンKには、緑黄色野菜などの植物性食品に由来するビタミンK₁ (フィロキノン)、動物性食品や納豆などの細菌に由来するビタミンK₂ (メナキノン)がある。緑黄色野菜ではクロロフィル濃度が高いほどビタミンK₁含有量が多く⁴⁾、青汁などの製品には多量にビタミンK₁が含まれている⁵⁾。また、納豆にはメナキノン-7が多量に含まれている。そこでワルファリン服用者に対しては、特に青汁や納豆の摂取に対する注意喚起がなされている。しかし、医療従事者の中にはワルファリンとビタミンKの相互作用を過度に捉え、通常の食事から適量で摂取している緑黄色野菜についても、摂取禁止や厳しい制限を行う必要性を感じていることがある。しかし、そのような過度な食品の摂取制限は、かえって食事バランスの乱れによる栄養不足や、患者のQuality of life (QOL)の低下につながる可能性があるとともに、骨の健康維持など、ビタミンKが有する血液凝固以外の働きに悪影響を与える可能性がある。さらに近年、ワルファリン服用者の抗凝固能の安定化には、一定量のビタミンKの経口摂取が有効であるとの考え方も示されている⁶⁾。

食品成分に関する有効性や安全性は、いずれも定性的に捉えられており、成分の摂取量という定量的な考え方がとられていない。ビタミンKとワルファリンについても、相互作用を回避すべき摂取量や許容できる摂取量についてはあまり意識されておらず、断片的な有害事象報告を基にして相互作用が判断されている。ワルファリンの抗凝固作用には、患者の薬物代謝酵素の遺伝的な影響¹⁾、年齢、併発疾患や併用薬などさまざまな要因が関与し、個人差が大きいため一定した見解を出すことは容易でない。そのような中で、ワルファリンの抗凝固能の指標であるプロトロンビン時間国際標準比 (International normalized ratio; INR) とビタミンK摂取量の関係を検討し、ワルファリン服用者が摂取可能なビタミンKの上限量を250 µg/日と推定した報告がある⁶⁾。この報告は、各論文の人数の差異が考慮されていない、系統的レビューとはなっていない、日本語文献が検索されていないなど、若干不十分な点がある。

そこで本研究では、この先行研究の結果⁶⁾を踏まえ、ワルファリン服用者にとって許容できるビタミンKの摂取範囲 (下限量と上限量) を検討するための系統的レビューを実施した。また、その結果を基に、ワルファリン服用者にとってビタミンKの摂取が許容できる食事メニューについて検討した。

方 法

1. 論文の検索

検索は、2014年10月3日に、PubMed、医学中央雑誌Web版 (医中誌) のデータベースを用いて実施した。検索式は先行研究⁶⁾を参考に設定した。すなわち、PubMedにおいては、キーワードをvitamin K, warfarin, リミット条件をhuman, English OR Japanese, Clinical Trial

OR Case Reports OR Meta-Analysis OR Randomized Controlled Trialとし、さらに、キーワードにcohort studyまたはcase control studyを追加してArticle typesのリミット条件を解除したものの合計3回の検索を実施した。医中誌においては、キーワードをビタミンK, ワルファリン, リミット条件をヒト, 会議録を除くとした。

2. 対象論文の選択

つづいて、論文のスクリーニングを以下の採択基準に基づいて実施した。採択基準は、①原著・短報・資料・実践報告であること (総説、解説、特集、Q&A、講義、図説は除く)、②臨床研究・症例報告・メタ分析・無作為化比較試験・コホート研究・症例対照研究のいずれかであること、③ビタミンKとワルファリンの相互作用に関する内容であること、④遺伝子多型によるワルファリン治療の検討ではないこと、⑤ワルファリンによる副作用をビタミンK投与により治療した内容ではないこと、の5点とした。

1次スクリーニングではデータベース検索により抽出された論文について、表題および抄録を精読し、重複した論文、採択基準に合致しない論文を除外した。採択基準に達しているか判断しかねる論文については、2次スクリーニングで評価することとした。2次スクリーニングでは全文を精読し、1次スクリーニングと同様に論文を除外した。また、選別された論文における引用文献について、1次スクリーニング、2次スクリーニングと同様の作業を実施し、基準を満たす論文を抽出した。

さらに、3次スクリーニングにて、①ビタミンK摂取量が記載されている、②ビタミンK摂取を開始して有害事象が生じた、③ビタミンK摂取前後の血液凝固能検査値としてINRまたはトロンプテスト値が記載されている、の3点を満たすものを抽出し、上限量の検討に使用した。また、①ビタミンK摂取量が記載されている、②ビタミンK摂取により抗凝固能が安定した内容を含む、の2点を満たすものを抽出し、下限量の検討に使用した。以上の作業は、筆者のうち2名で行い、2名の判断が異なった場合は協議のうえで決定した。

3. 上限量の検討

採択された論文より、ワルファリン服用者において有害作用が生じた際のビタミンK摂取量とINRの変化量の関係について、人数による重みづけ回帰分析を行った。トロンプテスト値の記載しかない論文については、既報の換算表⁷⁾によりINR値に変換した。INRまたはトロンプテスト値がグラフのみで示されたものに関してはグラフより目視で値を読み取った。

さらに、原因食品以外からの食事によるビタミンK摂取量を考慮した総ビタミンK摂取量 (原因食品からの摂取量+その他食事からの摂取量) とINRの変化の関係についても同様に検討した。食事からのビタミンK摂取量が記載されていない論文については、該当国または近隣国の栄養調査報告によるビタミンK摂取量を推定値として利用した。

僧帽弁形成術後の症例に対するINRは2.0~2.5, 人工弁置換術後の症例に対するINRは2.0~3.0を目指すことが推奨されているように, ワルファリンの各適応症に対し推奨されるINRは0.5~1.0の幅がある^{*2}。したがって, 既報⁶⁾に従ってINRの変動が0.5以内であれば抗凝固治療に悪影響を及ぼさないと仮定し, 得られた回帰直線式よりワルファリン服用者に対するビタミンK摂取量の上限値を算出した。

以上の解析にはStata 13を用いた。

4. 下限量の検討

採択された論文について, エビデンステーブルを作成し, ビタミンK摂取によりINRの変動が安定した報告の結果をまとめた。

5. メニュー例の選択

平成24年国民健康・栄養調査結果^{*4}を参考に, 日本人のビタミンK供給源として大きく寄与している食材を用いたメニュー1食分のビタミンK摂取量を既報のメニュー例⁶⁾より抽出した。このうち, ビタミンK含有量が検討結果で得られた上限値を超えるものを, ワルファリン服用者にとって摂取を避けるべきメニュー, 1日3食摂取すると仮定し, 上限値の1/3を超えるものを摂取時注意が必要なメニューとした。また, これらのメニューについて, 上限値の1/3を超えずに摂取できる量を許容目安メニューとした。

結果および考察

1. 論文の抽出について

論文の検索および抽出結果をFig. 1に示した。

検索された論文1,130報のうち, 229報は原著・短報・資料・実践報告のいずれにも該当せず, 9報は臨床研究・症例報告・メタ分析・無作為化比較試験・コホート研究・症例対照研究のいずれにも該当しなかった。また, 530報はビタミンKとワルファリンの相互作用に関する内容ではなく, 179報は遺伝子多型がワルファリン治療効果に及ぼす影響について検討したものであった。ビタミンKはワルファリンの作用を減弱させることから, ワルファリンによる出血等の副作用をビタミンK投与により治療した症例報告も多く, 今回の検索でも112報が該当したが, 本研究はビタミンK摂取による有害事象報告をまとめることが目的であるため, これらの論文は除外した。

以上の条件で抽出された79報について, 内容を精査し16報をワルファリン服用者におけるビタミンK摂取の上限値の検討に, 6報を下限量の検討に採択した。ビタミンK摂取の影響によりワルファリンの効果が減弱した報告のうち, 具体的なビタミンK摂取量とワルファリンの抗凝固能指標であるINRの変動値が両者とも記載されていたものは少なく, 多くの論文が採択できなかった。有害事象

の検討を治療中のヒトを対象として行うことは倫理的観点から難しいため, 1つ1つの症例報告が貴重なデータとなる。より詳細な検討を行うためには, ビタミンKとワルファリンの相互作用による有害事象の報告において, ビタミンK摂取量とそれに伴うINRの変動が記載されていることが理想的であろう。

2. 上限値の検討

上限値の検討に採択した16報の詳細をエビデンステーブルに示した (Table 1)。有害事象の原因食品は, マルチビタミンミネラルサプリメント (3報, 5件) が最も多く報告されていた。通常食品の摂取によるもの (栄養剤やサプリメント以外) は4報 (6件) あり, それらはブロッコリー, 豚レバー, ホウレンソウ, アサクサノリであった。日本人のビタミンK摂取源として大きく寄与している^{*3} 食材の納豆が挙げられていないのは, 症例報告はあるものの, 論文中に摂取量およびINR変化量の記載がないために採択できなかったからである。論文中に記載されていたビタミンK摂取量は, 疫学研究では食事からの総摂取量, 臨床研究と症例報告では原因食品の含有量, または食事からの総摂取量のいずれか一方のみが示されていた。ビタミンK摂取量とワルファリンの効果減弱の程度を詳細に検討するためには, 臨床研究および症例報告において, ビタミンKの総摂取量および原因食品からの摂取量の両者がそろった報告が理想的であるが, そのような論文は見当たらなかった。

16報において, 記載されていたビタミンK量を用いた場合 (A) と, 推定値を用いて算出した総ビタミンK摂取量を用いた場合 (B), それぞれにおけるビタミンK摂取量とINR変化量の関係をFig. 2に示した。

食事からの摂取量を加味した場合 (B) でも, 各報告の分布に大きな違いは認められなかった。Fig. 2において, Landau-Moulda⁹⁾ とChowら¹¹⁾ の2点が他の報告と離れていたため, これらのデータを除いて同様の解析を行った結果, それぞれの回帰式はTable 2のとおりとなった。

ワルファリンの各適応症に対するINRの変動の目標値には0.5~1.0の幅が示されていることから^{*2}, 各回帰式を用いてINRの変動幅が0.5のときのビタミンK摂取量を算出した。その結果, 記載されていたビタミンK量のみを用いた場合は292~311 μg , 食事によるビタミンK摂取量を加味した場合は325~333 μg であった (Table 2)。本研究は有害作用のリスクが高まる値の検討であるため, より安全側の値を採り, ビタミンK摂取量の変動が292 $\mu\text{g}/\text{日}$, 総ビタミンK摂取量が325 $\mu\text{g}/\text{日}$ を超える場合に有害作用のリスクが高まると考えるのが妥当と考えられる。先行研究において, ワルファリン服用者のビタミンK摂取量が250 $\mu\text{g}/\text{日}$ を超える場合, 有害作用のリスクが高まる可能性がある⁶⁾と報告されている⁶⁾が, この報告では各論文における人数の差異が考慮されておらず, 通常の食事からのビタミンK摂取量も考慮されていない。これらの点を改善した本研究の結果は, 少し多めのビタミンK摂取が許

*4 厚生労働省 平成24年国民健康・栄養調査結果 <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyuu/h24-houkoku.html>

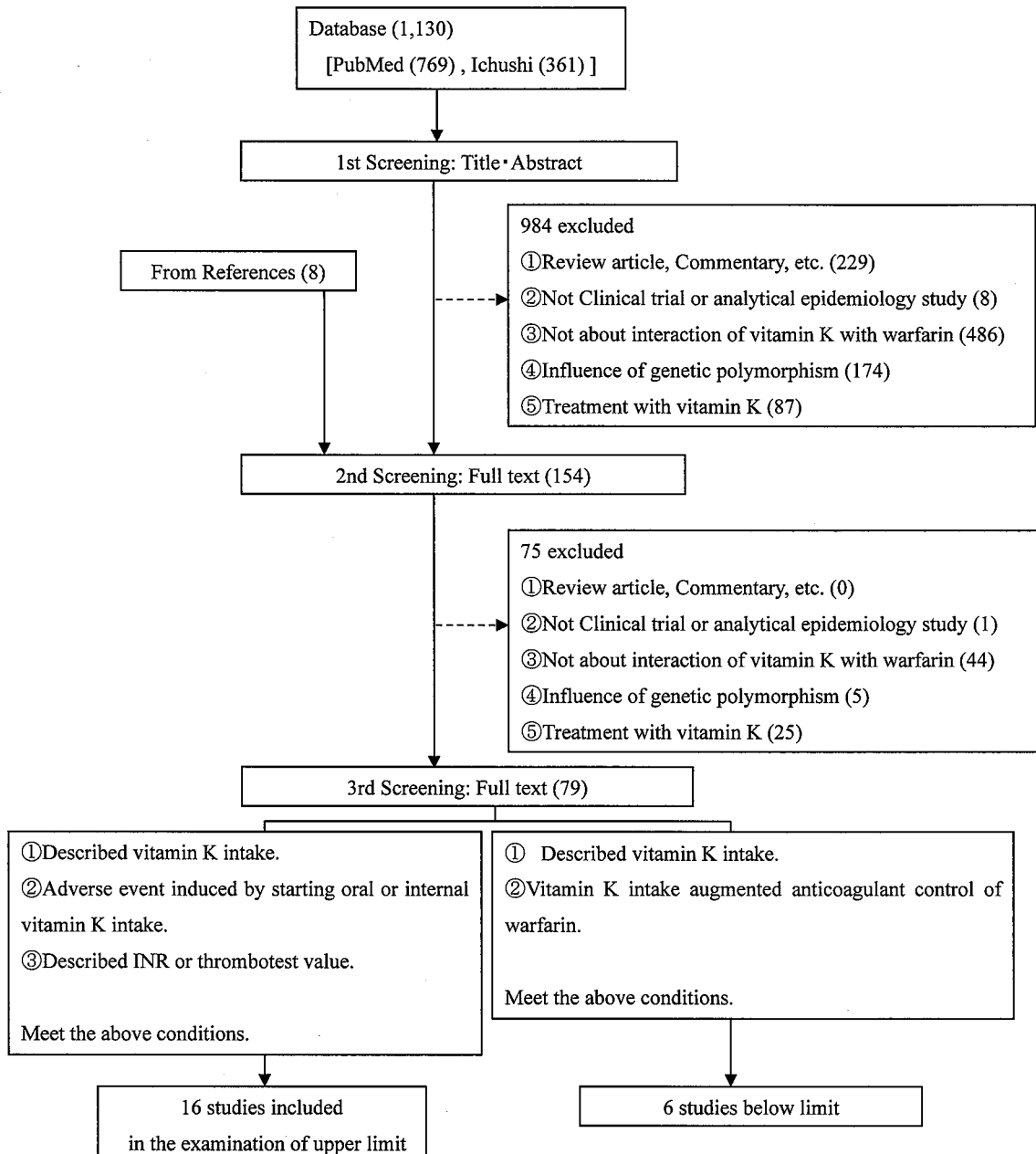


Fig. 1. Flow diagram of identification of relevant articles

容できる量となった。ワルファリンの薬効やINRの変動には個人差が非常に大きく、約190 µg/日の摂取でもINR変化量が-3.8となった症例報告もある⁹⁾。したがって、今回示した値はあくまで一般的な値と捉え、現実としては患者個々人の様子を見ながら慎重に対応することが基本といえるであろう。

3. 下限量の検討

ワルファリン服用者は相互作用回避のためにビタミンK摂取を制限することが考えられるが、ビタミンK摂取量が極端に少ない場合、抗凝固能が安定しない現象が指摘されている⁶⁾。そこで、ビタミンK摂取により抗凝固能が安定した内容を含む論文を抽出し、ワルファリンコントロールを安定にするために摂取すべきビタミンK摂取量の下限

量を検討した。下限量の検討に採択された6報の詳細をエビデンステーブルに示した (Table 3)。

これらの内訳は、介入研究3報、観察研究2報、症例報告1報であった。ビタミンK摂取量は25~500 µg/日の幅があり、最もエビデンスレベルが高いと考えられる無作為化プラセボ比較試験の報告は150 µg/日であった。そこで本研究では、ワルファリンの抗凝固コントロール安定化を目的とした最適なビタミンK摂取量は150 µg/日が妥当と考えた。上限量の検討と併せると、ワルファリン服用者におけるビタミンK摂取量は25~325 µg/日に収め、日ごとの変動幅は292 µg未満に抑え、なるべく150 µg/日程度摂取することを心がけるのが理想的と考えられる。この値は日本人の食事摂取基準2015年版の成人のビタミンK摂取

Table 1. Characteristics of the 16 studies included in the examination of upper limit

First author (year)	Country	Duration	Type	Sample size	Age	Vitamin K intake ($\mu\text{g/day}$)			INR			Source of vitamin K
						Additional	Diet	Total	Before	After	Change	
Landau, J. (1982) ⁹⁾	Australia	20 days	Case report	1	64	—	130–260	(median 195)	4.8	1	–3.8	Enteral food
Karlson, B. (1986) ¹⁰⁾	Sweden	1 day	Clinical study	10	48–82	250	60 ^a	310 ^b	2.6	2.1	–0.5	Konakion (R)
				10		160	60 ^a	220 ^b	2.6	2.2	–0.4	Broccoli
				10		300	60 ^a	360 ^b	2.6	2.2	–0.4	Spinach
				6		100	60 ^a	160 ^b	2.6	2.1	–0.5	Konakion (R)
				10		160	60 ^a	220 ^b	2.5	1.81	–0.69	Broccoli
				10		300	60 ^a	360 ^b	2.3	1.6	–0.7	Spinach
				10		250	60 ^a	310 ^b	2.3	1.6	–0.7	Konakion (R)
Chow, W. H. (1990) ¹¹⁾	Hong Kong	4 weeks	Case report	9	42	500	60 ^a	560 ^b	2.5	1.47	–1.03	Konakion (R)
				1		1,446	80 ^a	1526 ^b	3	1.2	–1.8	Broccoli, Porcine liver
Ohkawa, S. (1995) ¹²⁾	Japan	Some weeks	Case report	1	75	216	292 ^a	508 ^b	2.8	1.1	–1.7	Chlorella supplement
Saito, S. (2000) ¹³⁾	Japan	About 3 months	Case report	1	70	—	504	504	2.3	1.2	–1.1	Enteral food
		About 4 months	Case report	1	90	—	504	504	1.81	1.2	–0.61	Enteral food
Matsui, K. (2001) ¹⁴⁾	Japan	15 days	Case report	1	55	81	309 ^a	390 ^b	1.6	0.99	–0.61	<i>Sasa veitchii</i> supplement, seaweed supplement
Bartle, W.R. (2001) ¹⁵⁾	Canada	1 day	Case report	1	33	45	86 ^a	131 ^b	2.34	1.64	–0.7	<i>Asakusa-nori</i>
Kurnik, D. (2003) ¹⁶⁾	Israel	4 weeks	Case report	1	77	25	179 ^a	204 ^b	2.48	1.1	–1.38	Multivitamin supplement
		2 weeks	Case report	1	80	25	179 ^a	204 ^b	2.54	1.65	–0.89	Multivitamin supplement
Kurnik, D. (2004) ¹⁷⁾	Israel	4 weeks	Clinical study	9	61.7	25	179 ^a	204 ^b	2.59	2.08	–0.51	Multivitamin supplement
				7	62.9	25	179 ^a	204 ^b	2.82	2.72	–0.1	Multivitamin supplement
Khan, T. (2004) ¹⁸⁾	UK	4 weeks	Prospective research	53	24–87	—	100	100	2.1	—	–0.2	Diet
Franco, V. (2004) ¹⁹⁾	Brazil	4 days	Randomized crossover study	12	58 \pm 11	—	473	473	3.1	2.8	–0.3	Enriched Vitamin K diet
Couris R. (2006) ²⁰⁾	USA	5 weeks	Prospective research	43	57 \pm 17	—	102	102	—	—	–0.14	Diet
Okumura, S. (2008) ²¹⁾	Japan	4 days	Case report	1	76	—	450	450	1.42	1.04	–0.38	Enteral food
		2 days	Case report	1	82	—	375	375	2	0.95	–1.05	Enteral food
Dickerson, R. N. (2008) ²²⁾	USA	3 days	Prospective research	6	51 \pm 22	—	102	102	—	—	–0.13	Enteral food
Ducharlet, K. N. (2011) ²³⁾	Australia	3 days	Case report	1	89	36	60 ^a	96 ^b	1.5	1.1	–0.4	Multivitamin supplement
Majeed, H. (2013) ²⁴⁾	Canada	6 months	Randomized clinical study	26	60 \pm 14	200	86 ^a	286 ^b	—	—	–0.26	Vitamin K ₁ drug

^a: Estimated value.^b: Calculated as additional vitamin K intake + dietary vitamin K intake.

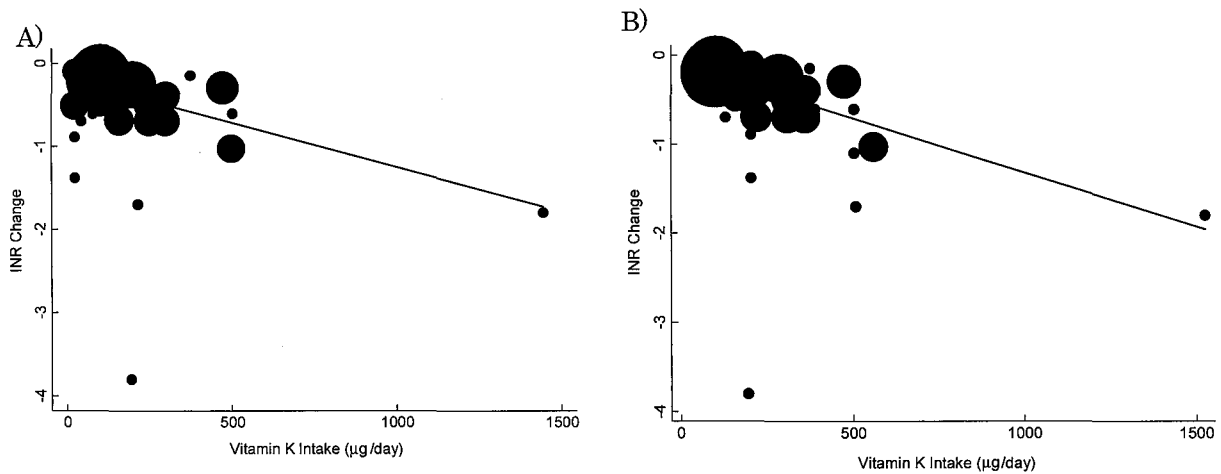


Fig. 2. The linear regression of vitamin K intake and INR change weighted by sample size
A) Vitamin K intake from staple foods or supplements. B) Total vitamin K intake.

Table 2. Relationship of vitamin K intake and INR change (examination of upper limit)

Reference	Additional or diet vitamin K intake		Total vitamin K intake	
	Linear regression equation	Acceptable vitamin K intake* (µg/day)	Linear regression equation	Acceptable vitamin K intake* (µg/day)
All	$y = -1.06 \times 10^{-3}x - 0.19$	292	$y = -1.21 \times 10^{-3}x - 0.10$	331
Landau, J. (1982) ⁹⁾ was excluded	$y = -1.04 \times 10^{-3}x - 0.19$	298	$y = -1.26 \times 10^{-3}x - 0.09$	325
Chow, W. H. (1990) ¹¹⁾ was excluded	$y = -1.06 \times 10^{-3}x - 0.17$	311	$y = -1.23 \times 10^{-3}x - 0.09$	333
Landau, J. (1982) ⁹⁾ and Chow, W. H. (1990) ¹¹⁾ were excluded	$y = -1.03 \times 10^{-3}x - 0.18$	310	$y = -1.28 \times 10^{-3}x - 0.08$	328

*: Calculated amount of vitamin K intake at INR change is -0.5 by linear regression equation.

目安量 150 µg/日とも一致した*⁴。

4. 食事メニュー例

平成24年国民健康・栄養調査結果では、日本人の食事からのビタミンK摂取量は229 µg/日であり、その摂取源は大豆・加工品と緑黄色野菜となっている*³。そこで、これらの食材を含む代表的なメニューをTable 4に示した。

1食分のビタミンK含有量が325 µgを超えるため避けるべきメニューには、ニラ納豆、マグロ納豆など、納豆を使用したものが挙げられた。納豆は1食分40 gで354 µgのビタミンKを含有するため、従来の指導どおり、ワルファリン服用者は避けるべき食材といえる。その他の、油揚げやがんもどきといった大豆加工品やほうれん草などの緑黄色野菜を使用したメニューでは、325 µgを超えないため、これらの食品を普段の食生活から除去する必要はないと考えられる。ただし、1食分のビタミンK含有量が、325 µgの1/3である108 µgを超えることから、大量摂取や重複摂取については避けるなどの対応が必要と考えられる。各メニューについて108 µgを超えずに食べられる許容量を算出した結果、がんもどきの含め煮や油揚げの袋煮、ブロッ

コリーの塩ゆで、ブロッコリーの中華風いため物は3/4食分まで摂取することができ、少な目を心がければ、1日に3回摂取できることを示している。臨床現場における食事指導では、納豆、クロレラ、青汁のみが禁忌とされていることが多いが、Web上では非常に多くの食材を摂取禁止とする情報があふれている。患者がこうした情報に左右され、過度の摂取制限を行うことは、バランスのとれた食生活の妨げとなり患者のQOLの低下につながるとともに、ワルファリンのコントロールが安定しない状況を招く可能性がある。また、ビタミンKは骨形成を促進する働きも担っており¹⁾²⁾、骨粗鬆症予防の観点からも行き過ぎたビタミンKの摂取制限は望ましいといえない。ただし、クロレラや青汁などの健康食品やサプリメントといった製品については、ビタミンK含有量が明記されていない場合が多く、症例報告の原因食品でもマルチビタミンが最多であったように、利用者が自覚することなくビタミンKを継続して過剰に摂取してしまう危険があるため、ワルファリン服用者は、健康食品やサプリメントは安易に利用すべきではない。したがって、ワルファリン服用者に対しては従来ど

Table 3. Characteristics of the 6 studies below the limit

First author (year)	Country	Duration	Type	Sample size	Group	Age	Vitamin K intake ($\mu\text{g}/\text{day}$)	Results
Sconce, E. (2007) ²⁵⁾	UK	6 months	Randomized double blind placebo control study	70	Placebo <i>vs.</i> vitamin K supplement	45–86	150	Vitamin K supplementation resulted in a significantly greater decrease in standard deviation of INR compared with placebo and a significantly greater increase in percentage time within target INR range.
Ford, S. K. (2007) ²⁶⁾	USA	8–9 weeks	Prospective open label crossover study	9	Not intervention <i>vs.</i> Vitamin K supplementation	50 (32–77)	500	Vitamin K supplementation led to a decrease in INR variability in five of the nine patients studied.
Kurnik, D. (2004) ¹⁷⁾	Israel	4 weeks	Prospective study	16	Low <i>vs.</i> normal total plasma vitamin K ₁ plasma level	Low; 61.7, Normal; 62.9	25	INR dropped significantly and warfarin daily doses had to be raised. In contrast, INR and warfarin doses did not change significantly.
Reese, A. M. (2005) ²⁷⁾	USA	8–72 weeks	Retrospective study	8	Before <i>vs.</i> after vitamin K supplementation	45–79	100	Vitamin K supplementation significantly increased the number of INRs in range as well as the time in range, and decreased INR fluctuation.
Sconce, E. (2005) ²⁸⁾	UK	2 weeks	Prospective observational study	52	Unstable <i>vs.</i> stable control of anticoagulation patients	24–84	—	The mean daily intake of vitamin K in unstable patients was considerably lower than that for stable patients ($29 \pm 17 \mu\text{g}/\text{day}$ <i>vs.</i> $76 \pm 40 \mu\text{g}/\text{day}$).
Miesner, A. R. (2011) ²⁹⁾	USA	9 month	Case report	1	—	64	100	INR remained fairly stable while he took supplement.

Table 4. Quantity of vitamin K included in Japanese soy products and green vegetable dishes⁸⁾

Main food category	Menu	Foods	g/ serving	Vitamin K ($\mu\text{g}/\text{serving}$)	Acceptable serving
Soy	Natto with Chinese chive (ニラ納豆)	Natto	40	384	1/4
		Chinese chive	20		
	Natto with tuna (マグロ納豆)	Hikiwari natto	40	527	1/5
		Lean tuna	40		
		Perilla leaf	1 leaf		
	Komatsuna with beaten egg (油揚げと小松菜の卵とじ)	Egg	50	182	1/2
		Deep fried tofu	10		
		Komatsuna	80		
	Simmered deep-fried tofu with komatsuna (油揚げと小松菜の煮びたし)	Deep fried tofu	20	182	1/2
		Komatsuna	80		
Simmered ganmodoki (がんもどきの含め煮)	Ganmodoki	70	135	3/4	
	Komatsuna	50			
Simmered fried tofu bag (油揚げの袋煮)	Deep fried tofu	20	136	3/4	
	Egg	100			
	Spinach	40			
Stewed komatsuna served cold (油揚げと小松菜の煮びたし)	Komatsuna	100	223	1/3	
	Thick deep fried tofu	50			
Green vegetables	Spinach with bacon salad (ほうれん草とベーコンのサラダ)	Spinach	80	223	1/3
		Bacon	20		
	Garland chrysanthemum with sesame dressing (春菊の胡麻和え)	Garland chrysanthemum	75	188	1/2
		Sesame seeds	1/3 tsp*		
	Garland chrysanthemum with squid salad (春菊とイカのサラダ)	Garland chrysanthemum	75	198	1/2
		Squid	50		
	Boiled broccoli (ブロッコリーの塩ゆで)	Broccoli	75	137	3/4
		Mayonnaise	1 Tsp*		
	Chinese style fried broccoli (ブロッコリーの中華風炒め物)	Broccoli	75	129	3/4
		Scallion	30		
Mushrooms		30			

*tsp; tea spoon, Tsp; table spoon

おり、原則、食事に供する食品として禁止すべき食品は納豆とし、緑黄色野菜は摂取量の調節をしながら適度に摂取すること、健康食品等の摂取は避けることを伝えるとともに、Table 4に例示したような具体例を示すことで患者のワルファリンのコントロールに対する理解を促すことが妥当と考えられる。

文 献

- Lurie, Y., Loebstein, R., Kurnik, D., Almog, S., Halkin, H. Warfarin and vitamin K intake in the era of pharmacogenetics. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **70**, 164-170 (2010).
- Weber, P. Vitamin K and bone health. *Nutrition*, **17**, 880-887 (2001).
- Vermeer, C., Shearer, M. J., Zittermann, A., Bolton-Smith, C., Szulc, P., Hodges, S., Walter, P., Rambeck, W., Stocklin, E., Weber, P. Beyond deficiency: potential benefits of increased intakes of vitamin K for bone and vascular health. *Eur. J. Nutr.*, **43**, 325-335 (2004).
- Kodaka, K., Ujiie, T., Ueno, T., Saito, M. Contents of vitamin K₁ and chlorophyll in green vegetables. *Nihon Eiyo Shokuryo Gakkaishi*, **39**, 124-126 (1986).
- Sakamaki, N., Nakazato, M., Matsumoto, H., Hagino, K., Yasuda, K., Nagayama, T. Determination of vitamin K in aojiru (green juice) products by HPLC. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi (J. Food Hgg. soc Japan)*, **47**, 85-88 (2006).
- Fujino, T., et al. Literature search on the interaction between warfarin and vitamin K. *Rinsho Yakuri*, **41**, 43-52.
- Gogstad, G. O., Wadt, J., Smith, P., Brynildsrud, T. Utility of a modified calibration model for reliable conversion of thromboplastin times to international normalized ratios. *Thromb. Haemost.*, **56**, 178-182 (1986).
- Kagawa, Y. *Mainichi no Shokuji no Calory Guide*. Tokyo, Jyoshi Eiyoku Daigaku Shuppanbu, 2009, p. 169-199. (ISBN 4-7895-0618-2)
- Landau, J., Moulda, R. F. Warfarin resistance caused by vitamin K in intestinal feeds. *Med. J. Aust.*, **2**, 263-264 (1982).
- Karlson, B., Leijd, B., Hellstrom, K. On the influence of vitamin K-rich vegetables and wine on the effectiveness of warfarin treatment. *Acta Med. Scand.*, **220**, 347-

- 350 (1986).
- 11) Chow, W. H., Chow, T. C., Tse, T. M., Tai, Y. T., Lee, W. T. Anticoagulation instability with life-threatening complication after dietary modification. *Postgrad. Med. J.*, **66**, 855–857 (1990).
 - 12) Ohkawa, S., Yoneda, Y., Ohsumi, Y., Tabuchi, M. Warfarin therapy and chlorella. *Rinsho Shinkeigaku*, **35**, 806–807 (1995).
 - 13) Saito, S., Nomizu, M., Yamakawa, R., Awamori, K. ワルファリンカリウム効果がツインラインで減弱された2例. *Eiyo-Hyouka to Chiryō*, **17**, 291–295 (2000).
 - 14) Matsui, K., Goso, Y., Nakagawa, K., Hirai, T., Kameyama, T., et al. A case of mitral stenosis complicated with embolism of femoral artery induced with an adverse effect of dietary supplementation on warfarin. *Shinzo*, **33**, 525–528 (2001).
 - 15) Bartle, W. R., Madorin, P., Ferland, G. Seaweed, vitamin K, and warfarin. *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, **58**, 2300 (2001).
 - 16) Kurnik, D., Lubetsky, A., Loebstein, R., Almog, S., Halkin, H. Multivitamin supplements may affect warfarin anticoagulation in susceptible patients. *Ann. Pharmacother.*, **37**, 1603–1606 (2003).
 - 17) Kurnik, D., Loebstein, R., Rabinovitz, H., Austerweil, N., Halkin, H., Almog, S. Over-the-counter vitamin K1-containing multivitamin supplements disrupt warfarin anticoagulation in vitamin K1-depleted patients. A prospective, controlled trial. *Thromb. Haemost.*, **92**, 1018–1024 (2004).
 - 18) Khan, T., Wynne, H., Wood, P., Torrance, A., Hankey, C., Avery, P., Kesteven, P., Kamali, F. Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. *Br. J. Haematol.*, **124**, 348–354 (2004).
 - 19) Franco, V., Polanczyk, C. A., Clausell, N., Rohde, L. E. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am. J. Med.*, **116**, 651–656 (2004).
 - 20) Couris, R., Tataronis, G., McCloskey, W., Oertel, L., Dalal, G., Dwyer, J., Blumberg, J. B. Dietary vitamin K variability affects International Normalized Ratio (INR) coagulation indices. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, **76**, 65–74 (2006).
 - 21) Okumura, S., Hirose, M., Takeda, E. Effect of vitamin K-rich enteral nutrition on warfarin treatment. *Eiyo-Hyouka to Chiryō*, **25**, 481–484 (2008).
 - 22) Dickerson, R. N., Garmon, W. M., Kuhl, D. A., Minard, G., Brown, R. O. Vitamin K-independent warfarin resistance after concurrent administration of warfarin and continuous enteral nutrition. *Pharmacotherapy*, **28**, 308–313 (2008).
 - 23) Ducharlet, K. N., Katz, B., Leung, S. Multivitamin supplement interaction with warfarin therapy. *Australas J. Ageing*, **30**, 41–42.
 - 24) Majeed, H., Rodger, M., Forgie, M., Carrier, M., Taljaard, M., Scarvelis, D., Gonsalves, C., Rodriguez, R. A., Wells, P. S. Effect of 200 µg/day of vitamin K1 on the variability of anticoagulation control in patients on warfarin: a randomized controlled trial. *Thromb. Res.*, **132**, 329–335 (2013).
 - 25) Sconce, E., Avery, P., Wynne, H., Kamali, F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood*, **109**, 2419–2423 (2007).
 - 26) Ford, S. K., Misita, C. P., Shilliday, B. B., Malone, R. M., Moore, C. G., Moll, S. Prospective study of supplemental vitamin K therapy in patients on oral anticoagulants with unstable international normalized ratios. *J. Thromb. Thrombolysis*, **24**, 23–27 (2007).
 - 27) Reese, A. M., Farnett, L. E., Lyons, R. M., Patel, B., Morgan, L., Bussey, H. I. Low-dose vitamin K to augment anticoagulation control. *Pharmacotherapy*, **25**, 1746–1751 (2005).
 - 28) Sconce, E., Khan, T., Mason, J., Noble, F., Wynne, H., Kamali, F. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb. Haemost.*, **93**, 872–875 (2005).
 - 29) Miesner, A. R., Sullivan, T. S. Elevated international normalized ratio from vitamin K supplement discontinuation. *Ann. Pharmacother.*, **45**, e2.

ワルファリン服用者におけるビタミン K 摂取量の許容範囲に関する系統的レビュー (調査・資料)

佐藤陽子 村田美由貴 千葉 剛 梅垣敬三*
食衛誌 56(4), 157~165(2015)

ワルファリンはビタミン K と相互作用を起こすことから、その服用者にはビタミン K 摂取制限が指導されるが、制限を過度に意識すると摂取不足や QOL の低下を招く。そこで、ワルファリン服用者が許容可能なビタミン K 摂取量の幅を検討するため、ワルファリンとビタミン K の相互作用による有害事象論文の系統的レビューを行った。論文は 2014 年 10 月に 2 つのデータベースにて検索し、採択した 16 報より摂取の上限量を、6 報より下限量を検討した。その結果、ワルファリン服用者におけるビタミン K 摂取量は、25~325 $\mu\text{g}/\text{日}$ の範囲で、日ごとの変動幅は 292 μg 未満に収め、150 $\mu\text{g}/\text{日}$ の摂取を目指すことが適切と考えられた。この結果から、日本人の主なビタミン K 供給源のうち、禁止すべき通常の食品は納豆であり、緑黄色野菜は摂取量の調節をしながら摂取できることが示された。

* 医薬基盤・健康・栄養研究所